

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1892

THÈSE

N^o 321

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 27 Juillet 1892, à 9 heures

Par A. COUTREST,

Né à Ajaccio (Corse), le 4 mai 1867.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ANAGYRINE

Et particulièrement sur son Action Cardio-Vasculaire

Président : M. GERMAIN SÉE, professeur.

Juges : MM. { BROUARDEL, professeur.
 { POIRIER et GLEY, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1892

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1892

THÈSE

N^o 21

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 27 Juillet 1892, à 9 heures

Par A. COUTREST,

Né à Ajaccio (Corse), le 4 mai 1867.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ANAGYRINE

Et particulièrement sur son Action Cardio-Vasculaire

Président : M. GERMAIN SÉE, professeur.

*Juges : MM. { BROUARDEL, professeur.
 { POIRIER et GLEY, agrégés.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE
15, Rue Racine, 15

1892

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M.	BROUARDEL.
Professeurs.....	MM.
Anatomic.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHEL.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale.....	DEBOVE.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils.....	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.....	TILLAUX.
Thérapeutique et matière médicale.....	POUCHET.
Hygiène.....	HAYEM.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LABOULBÈNE.
	STRAUS.
	SEE (G.)
Clinique médicale.....	POTAIN.
	JACCOUD.
	PETER.
	GRANCHER.
Maladies des enfants.....	BALL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	CHARCOT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	VERNEUIL.
Clinique chirurgicale.....	LE FORT.
	DUPLAY.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LE DENTU.
	GUYON.
Clinique ophthalmologique.....	PANAS.
Clinique d'accouchement.....	TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires

MM. REGNAULD, SAPPEY, HARDY, PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALLET.	GILBERT.	NETTER.	ROBIN (Albert).
BAR.	GLEYS.	POIRIER, chef des	SCHWARTZ.
BLANCHARD.	HANOT.	travaux anatomi-	SEGOND.
BRISAUD.	HUTINEL.	ques.	TUFFIER.
BRUN.	JALAGUIER.	QUENU.	VILLEJEAN.
CAMPENON.	KIRMISSON.	QUINQUAUD.	WEISS.
CHANTEMESSE.	LETULLE.	RETTERRER.	
CHAUFFARD.	MARIE.	REYNIER.	
DEJERINE.	MAYGRIER.	RIBEMONT-DESS.	
FAUCONNIER.	NELATON.	RICARD.	

Secrétaire de la Faculté : CH. PUPIN.

Par délibération en date du 6 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE,

A MA MÈRE.

A MES SŒURS.

A MES PARENTS.

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GLEY,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Chef du laboratoire des cliniques de la Faculté à l'Hôtel-Dieu.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERMAIN SÉE.

Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'honneur.

AVANT-PROPOS

L'étude de l'action physiologique de l'anagyrine n'a été, jusqu'à présent, qu'ébauchée par M. Gley. Dans une note publiée en 1888, par MM. Gallois et Hardy dans les *Mémoires de la Société philomathique*, ce physiologiste, après avoir fait connaître le résultat de ses recherches sur ce sujet, termine par ces mots : « Les expériences, bien entendu, ont besoin d'être reprises et poursuivies. »

Aussi avons-nous pensé que la voie ainsi ouverte par M. Gley méritait d'être explorée et qu'en variant et en répétant les expériences, il nous serait possible de formuler quelques conclusions précises.

Nous ne prétendons pas, dans ce modeste travail, donner une étude physiologique complète des effets de l'anagyrine. Nous nous bornerons à mettre en lumière les points qui nous ont semblé les plus intéressants. Après avoir fait connaître l'action générale et la toxicité de l'anagyrine, nous chercherons à déterminer dans quelle mesure et de quelle manière elle agit sur le cœur et la circulation.

Il ne sera pas inutile, croyons-nous, avant de commencer notre étude physiologique, de donner, après

un court historique, une sommaire description botanique de la plante d'où l'on extrait l'anagyrine ; description que nous jugeons d'autant plus nécessaire que *Panagyris foetida* est peu connue et même à peu près tombée dans l'oubli aujourd'hui. Le mode de préparation et les caractères chimiques de l'anagyrine et de ses sels, méritent également, à notre avis, un court chapitre. Ces substances que M. Gley a mises à notre disposition pour nos expériences et qu'il devait lui-même à l'obligeance de MM. Gallois et Hardy, ne sont pas, en effet, décrites dans les ouvrages classiques de chimie.

Nous adopterons donc les divisions suivantes :

- 1^o Historique ;
- 2^o Description botanique de l'anagyris foetida ;
- 3^o Etude chimique de l'anagyrine et de ses sels ;
- 4^o Action physiologique de l'anagyrine.

Avant d'aborder notre sujet, nous tenons à exprimer à M. le docteur Gley, qui nous a inspiré ce travail, nos sentiments de sincère gratitude pour la constante bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant notre séjour dans son laboratoire.

Nous sommes heureux que l'usage nous permette d'adresser à M. le professeur Germain Sée nos vifs remerciements pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

L'*anagyris fœtida*, anagyre fétide, (de *ana* et *γυρος* arrondi) était connue dès la plus haute antiquité. Aristophane en parle dans sa comédie de *Lysistraté* (412 av. J.-C.) ; on y trouve le proverbe *Ἀνίσχυρον κινεῖν* « secouer l'anagyre », allusion à l'odeur et aux propriétés diaphorétiques, purgatives et émétiques de cette plante. Au figuré, les Grecs employaient ce proverbe pour caractériser l'imprudence de celui qui parle de faits qu'on peut lui reprocher.

Dioscoride (*Dioscoridis libri octo Græce et Latine. Parisiis*, 1549) paraît être le premier qui ait écrit sur l'action et les propriétés thérapeutiques de l'anagyre. Outre les effets purgatifs et émétiques, il attribue aux feuilles et aux graines une action sur l'expulsion de l'arrière-faix.

Dans les œuvres d'Hippocrate traduites par Littré, le mot anagyre n'est même pas cité.

Pline et Galien n'en parlent que d'après Dioscoride.

Honorius Bellus (*Lettre à Carolus Clusius Stapel : Commentaires sur Théophraste*, 1644), médecin crétois, rapporte des accidents causés par du fromage ou du lait de chèvres qui avaient brouté des feuilles d'anagyre.

Peyrilhe (*Tabl. méth. d'un cours d'hist. nat. méd.* 1804), Vauter et Bielt (*Dict. des sc. méd.*), Chaumeton (*Flore méd.*, 1842) recommandent les feuilles d'anagyre comme pouvant être substituées sans inconvénient aux folioles de séné.

Dans la monographie qu'il a publiée en 1851 sur l'anagyris (Dujardin-Beaumetz. *Dict. de thérap.*, p. 215, 1883), Semmola, professeur de thérapeutique à Naples, dit que les graines de cette plante contiennent de l'inuline au lieu d'amidon. Il a aussi extrait de l'anagyre : 1° un principe amer analogue par ses réactions et par ses effets physiologiques avec la cathartine, principe actif tiré des feuilles de séné ; 2° une huile grasse, légèrement âcre et capable de provoquer des vomissements.

En 1870, dans sa *thèse de doctorat*, (Montpellier) Arnoux donne de l'anagyre une description botanique complète et signale les principaux phénomènes toxiques qui suivent, chez les mammifères, l'administration de l'extrait aqueux ou alcoolique de la feuille ou de la graine de cette plante : le vomissement d'abord, puis le ralentissement et l'arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre. Il note aussi

l'action de l'anagyre sur les muscles, considérant cette action comme très spéciale et directe. Mais ses expériences sur ce point, très peu nombreuses d'ailleurs, ne sont pas démonstratives, étant incomplètes. C'est à MM. N. Gallois et E. Hardy que nous devons la découverte du principe actif de l'anagyris foetida. Le 13 juin 1885, ces deux auteurs publiaient à la *Société de Biologie* le résultat de leurs recherches. Des diverses parties de la plante et surtout de ses graines, ils avaient réussi à extraire un alcaloïde auquel ils donnèrent le nom d'*anagyrine*.

Deux ans après, Nicolas Reale publiait (*Gazzetta chimica italiana*, p. 385, 1887) un travail sur l'anagyris foetida. Ignorant, sans doute, la communication faite en 1885 par MM. Gallois et Hardy, il donne comme nouvelle la découverte, dans l'anagyris foetida, d'un alcaloïde, dont il n'a pu obtenir que des sels déliquescents.

La priorité de la découverte de l'anagyrine reste donc incontestablement acquise aux savants français.

Depuis, l'anagyrine n'a été, à notre connaissance, l'objet d'aucun travail. Cependant, en 1888, M. Gley a commencé l'étude de l'action physiologique de cette substance ; un résumé des premiers résultats qu'il a obtenus a été publié, cette même année, dans une note de MM. Hardy et Gallois, dans les *Mémoires de la Société philomathique* ; tout récemment, M. Gley a fait une communication à la *Société de Biologie* (séance du 23 juillet 1892) sur l'action cardio-vasculaire de l'anagyrine.

CHAPITRE II

Description botanique de l'*Anagyris foetida*.

Le genre *Anagyris*, institué par Tournefort, appartient à la famille des légumineuses, au groupe des papilionacées podalyriées.

Les *Anagyris latifolia*, — *A. neapolitana*, — *A. glauca*, — *A. sinensis*, — *A. cretica*, ne doivent être considérées que comme des formes de l'*Anagyris foetida* établies d'après des considérations sans importance et qui ne justifient pas la séparation de ces prétendues variétés ; toutes celles-ci doivent se fondre en une seule, l'*Anagyris foetida*.

L'espèce qu'on a employée en médecine est l'*Anagyris foetida*, vulgairement désignée sous le nom de « bois puant ». C'est un arbuste de la région méditerranéenne ; il croît naturellement en Espagne, dans le midi de la France, en Italie, en Sicile, en

Grèce, en Arabie, en Algérie. D'après M. le professeur Baillon, la tige, droite, haute de 1 mètre à 3 mètres, se partage en un grand nombre de branches ramifiées, dont l'écorce est d'un vert brun et dont les feuilles, alternes, pétiolées, sont composées, digitées, à trois folioles ovales ou elliptiques lancéolées, à extrémité ordinairement obtuse, arrondie, d'un vert un peu glauque et blanchâtre à la face inférieure. A la base du pétiole se trouvent deux stipules latérales qui s'unissent en une seule lame oppositifoliée.

Les fleurs sont disposées en grappes axillaires ou latérales, souvent feuillées à sa base. La corolle est d'un jaune pâle, avec des macules noirâtres sur la face supérieure de l'étendard.

Le fruit est une gousse d'environ 1 décimètre de long, oblongue, présentant des étranglements inégaux dans l'intervalle des graines. Le péricarpe est d'un jaune brunâtre à la surface, épais, peu résistant et comme spongieux dans l'intérieur. Les graines, ovales ou presque réniformes, lisses, glabres, sont ou jaunes ou violacées à la surface.

Toutes les parties de cet arbuste exhalent une odeur désagréable, qui, suivant Belon (*Observations de plusieurs singularités et choses mémorables trouvées en Grèce, Asie, Judée, etc.* Paris, 1553) devient si pénible dans l'île de Crète, où la plante est abondante, qu'il en résulte pour les habitants des malaises et des céphalalgies. L'écorce froissée est particulièrement repoussante à l'odorat.

En médecine, on a employé les feuilles et les graines d'anagyris foetida comme purgatives et emménagogues. Aujourd'hui, ses usages thérapeutiques sont nuls.

CHAPITRE III

Préparation et caractères chimiques de l'anagyrine.

Nous décrirons brièvement l'anagyrine et ses sels d'après les travaux de MM. Gallois et Hardy. (*Soc. de Biologie*, 1885 ; *Comptes rendus Acad. des sc.*, 1888 ; *Bull. de la Soc. chimique de Paris*, 1888.)

Contrairement aux assertions de N. Reale, les sels d'anagyrine obtenus par MM. Gallois et Hardy sont parfaitement cristallisés. Avec des substances pures, leur cristallisation est même facile.

Pour extraire l'anagyrine, on met les graines concassées ou passées au moulin, en macération dans l'eau froide, pendant cinq jours, et l'on exprime à l'aide d'une presse. Le liquide ainsi obtenu est précipité par l'acétate basique de plomb. Après filtration, on ajoute un peu de sulfate de soude et l'on achève de précipiter le plomb par un courant d'hydrogène sulfuré. On filtre de nouveau et la solution, une fois

concentrée, est précipitée par le bichlorure de mercure. Le précipité est recueilli et mis en suspension dans l'eau; puis on le décompose par l'hydrogène sulfuré. Le liquide est concentré et saturé par du carbonate de potasse; il est ensuite agité avec du chloroforme. A son tour, le chloroforme est agité jusqu'à épuisement avec de l'eau acidulée par de l'acide chlorhydrique. Les solutions évaporées laissent déposer le chlorhydrate d'anagyrine à l'état cristallisé.

Anagyrine. — Le chlorhydrate d'anagyrine ainsi obtenu est dissous dans l'eau. On décompose la solution par le carbonate de potasse et on agite avec de l'alcool. On sature ensuite l'alcool décanté par un courant d'acide carbonique, qui précipite la potasse en excès à l'état de carbonate insoluble dans l'alcool. Par évaporation, la solution filtrée donne l'anagyrine. Pour l'obtenir pure, il suffit de la reprendre par l'alcool absolu.

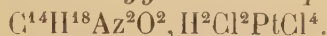
L'anagyrine a pour formule : $C^{14}H^{18}Az^2O^2$ (Hardy et Gallois). C'est une substance amorphe, d'aspect jaunâtre, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Exposée à l'air, elle se ramollit et prend une consistance visqueuse. Avec les acides, elle donne des sels bien cristallisés. Sa réaction est alcaline. Elle précipite l'iodure de mercure et de potassium en blanc, l'iodure de potassium ioduré en brun, le chlorure d'or, le bichlorure de mercure.

Chlorhydrate d'anagyrine, $C^{14}H^{18}Az^2O^2, HCl, 4H^2O$.

— Avec l'acide chlorhydrique, l'anagyrine forme un sel blanc qui cristallise, sur une lame de verre, en houppes soyeuses disposées autour d'un point central. En quantité plus considérable, il forme des tablettes rectangulaires. Il est très soluble dans l'eau et le chloroforme, moins soluble dans l'alcool et peu dans l'éther. Sa saveur est à la fois piquante et amère.

Chlorhydrate d'or et d'anagyrine, $C^{14}H^{18}Az^2O^2, HCl, AuCl^3$. Une solution de chlorhydrate d'anagyrine forme, avec le chlorure d'or additionné d'acide chlorhydrique, un précipité jaune amorphe, qui ne tarde pas à cristalliser.

Chlorhydrate d'anagyrine et de platine,



— Avec le chlorure de platine, le chlorhydrate d'anagyrine donne un précipité qui se dépose en houppes cristallines.

Bromhydrate d'anagyrine. — Sel blanc jaunâtre, bien cristallisé, de saveur amère.

CHAPITRE IV

Action physiologique de l'anagyrine.

1^o Action générale et toxicité de l'anagyrine.

L'anagyrine est une substance toxique. Les phénomènes que nous avons observés à la suite de l'administration de doses mortelles de chlorhydrate et de bromhydrate d'anagyrine, chez les animaux à sang chaud (cobaye, lapin, chien), sont analogues à ceux constatés par M. Arnoux, avec l'extrait alcoolique ou aqueux d'anagyris foetida, puis par M. Gley avec les sels d'anagyrine : vomissements, tremblements, parésie des membres, ralentissement et arrêt de la respiration, enfin arrêt du cœur.

Nous avons cherché quel est l'équivalent toxique chez le cobaye et chez le chien. Pour le premier, il est d'environ 0 gr. 12 par kilogramme d'animal ;

pour le deuxième, il peut être évalué à 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

En comparant ces chiffres, on voit combien est plus grande la résistance du cobaye à l'action du poison. Il en est, sans doute, de même pour les autres herbivores, pour le lapin en particulier. Sur un lapin de 1 kil. 980 gr., nous avons pu injecter 0 gr. 13 de chlorhydrate d'anagyrine, non seulement sans occasionner la mort, mais même sans provoquer d'accidents graves.

Dans chacune de nos expériences sur les animaux à sang chaud (cobaye, lapin, chien), les phénomènes généraux que nous avons notés à la suite d'injections de doses toxiques de chlorhydrate ou de bromhydrate d'anagyrine, se sont produits d'une façon constante et dans le même ordre de succession.

Immédiatement après l'injection de la substance, il survient, chez le chien, une accélération notable, mais passagère de la respiration, due probablement à l'action de l'anagyrine sur le bulbe. Sur le cobaye, rien de semblable n'a lieu ; à peine note-t-on un peu de tristesse et demi-somnolence. Au bout de dix minutes, se manifeste un peu d'agitation ; quelques frissons apparaissent, bientôt remplacés par du tremblement, d'abord localisé à la tête. En même temps se produisent quelques efforts de vomissement. Contrairement à ce qu'ont observé M. Arnoux et M. Gley, nous n'avons pas constaté de vomissements proprement dits chez nos chiens ; mais l'absence de ce phénomène nous paraît trouver son explication

dans ce fait, que les animaux en expérience étaient à jeun.

Ces efforts de vomissement s'accompagnent d'une salivation assez abondante, qui se continue pendant toute la durée de l'expérience. Cette hypersécrétion serait-elle le résultat d'une action spéciale sur les fonctions sécrétoires ? C'est là un point à élucider, dans l'étude duquel nous n'avons pas voulu entrer.

Chez le chien, il nous a été également donné de constater, au bout de dix minutes environ, un phénomène assez curieux : c'est l'occlusion presque complète de la membrane clignotante. Cette troisième paupière se ferme d'une façon progressive, dans l'espace de quinze à vingt minutes. Le lapin, chez lequel la membrane clignotante est cependant très développée, ne présente ce même phénomène que d'une façon très incomplète et intermittente. Peut-être cette occlusion palpébrale est-elle due à une action de l'anagyrine sur les noyaux du trijumeau, la membrane clignotante se trouvant innervée par le filet naso-frontal de la branche ophthalmique de Willis. (Chauveau, *Traité d'anat. comparée*.) Ce fait serait une nouvelle preuve de l'action bulbaire de la substance dont il s'agit.

Quinze à vingt minutes après l'injection, les tremblements, jusque-là partiels et localisés à la tête, se généralisent et s'accroissent. Les mouvements deviennent lents, la marche chancelante, difficile ; les membres fléchissent et sont bientôt parés. La tête tombe sur le sol pour ne plus se relever ; puis

l'animal, dont les mouvements volontaires sont enfin abolis, s'affaisse et ne cherche plus à marcher, agité seulement de tremblements presque continus.

En même temps la respiration se ralentit, devient irrégulière, profonde par moments. Bientôt les mouvements respiratoires, de plus en plus rares, accompagnés de contractions généralisées et de secousses diaphragmatiques, s'arrêtent. Chez le chien, cet arrêt a lieu quarante à quarante-cinq minutes après le début des injections. Chez le cobaye, il se produit dans un laps de temps très variable.

Le cœur, dont les contractions se ralentissent au bout de quelque temps, continue à battre deux à trois minutes après l'arrêt de la respiration, aussi bien sur le cobaye que sur le chien.

La mort est donc bien due à l'arrêt des mouvements respiratoires.

La sensibilité nous a paru intacte jusqu'à l'agonie, l'animal réagissant assez énergiquement quand on le pinçait. Toutefois, nous avons noté une légère anesthésie dans la patte injectée du cobaye.

Du côté de l'intelligence et des organes des sens, la même intégrité a été observée, l'animal répondant parfaitement aux appels qui lui étaient adressés.

Aucune modification bien appréciable ne s'est produite dans l'état de la température, tout au plus un abaissement de quatre à six dixièmes de degré.

Nous avons fait aussi quelques expériences chez la grenouille. Une injection, sous la peau, de quelques milligrammes de chlorhydrate ou de bromhydrate

d'anagyrine amène, en quatre ou cinq minutes, la perte des mouvements respiratoires et bientôt une parésie musculaire généralisée; puis la paralysie devient complète. Une injection de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 ne produit pas plus rapidement les mêmes effets. Nous parlerons plus loin des phénomènes qui se passent du côté du cœur.

Expériences servant à déterminer la toxicité de l'anagyre.

EXPÉRIENCE N° 1.

Cobaye pesant 440 grammes.

2 h. 33. Injection, dans la cuisse droite, de 1 centimètre cube de solution de chlorhydrate d'anagyrine = 0 gr. 02 de chlorhydrate d'anagyrine.

2 h. 38. Un peu d'agitation. Insensibilité de la patte injectée.

2 h. 42. Quelques frissons, puis léger tremblement partiel. Miction.

2 h. 50. Pas de modification appréciable du cœur ni de la respiration. Nouvelle miction.

3 h. 20. Même état.

3 h. 40. On pratique une autre injection de 0 gr. 02 de chlorhydrate d'anagyrine.

3 h. 50. Le tremblement tend à se généraliser.

4 h. L'animal reste affaîssé. Parésie des membres, surtout des membres postérieurs. La sensibilité est conservée.

4 h. 20. Etat stationnaire.

4 h. 50. Les phénomènes précédemment observés semblent s'atténuer. L'expérience est interrompue à 5 h. 20. Le lendemain le cobaye est trouvé en vie et bien portant.

EXPÉRIENCE N° 2.

Cobaye de 380 grammes.

2 h. 22. Injection, sous la peau de l'abdomen, de 3 centimètres cubes de solution de bromhydrate d'anagyrine = 0 gr. 02 de bromhydrate d'anagyrine. Aussitôt après l'animal reste comme engourdi.

2 h. 30. Un peu d'agitation et quelques frissons.

2 h. 37. Tremblements légers de la tête Miction.

2 h. 42. La respiration est un peu ralentie. La sensibilité reste intacte, mais il y a de la parésie aux membres. Quelques efforts de vomissement.

2 h. 46. Le ralentissement de la respiration va s'accroissant. Le cœur est également ralenti.

2 h. 48. Arrêt de la respiration.

2 h. 50. Arrêt du cœur.

2 h. 51. Excitabilité du nerf sciatique un peu diminuée.

2 h. 51 à 2 h. 55. Excitations successives du sciatique gauche dans la continuité des muscles de la cuisse. Quand on excite le nerf (courant 20, petit chariot pile Grenet), la contraction des muscles innervés par le nerf est faible. Avec le courant 15, les contractions sont très nettes. Avec ce même courant 15, rien ne se produit dans les muscles. Le courant 10

porté sur les muscles donne des contractions. Tous ces phénomènes ont été constatés à diverses reprises.

Autopsie. — 2 h. 58. Ouverture du thorax. Le ventricule gauche est très contracté, très dur.

Les poumons présentent des lésions d'asphyxie.

La vésicule biliaire est pleine.

A la coupe, les reins sont plutôt pâles.

EXPÉRIENCE N° 3.

Cobaye de 360 grammes.

4 h. 45. Injection, sous la peau de l'abdomen, de 2 centimètres cubes de solution de bromhydrate d'anagyrine = 0 gr. 04 de bromhydrate d'anagyrine.

4 h. 55. Un peu d'agitation.

5 h. Frissons, puis léger tremblement.

5 h. 05. L'animal reste immobile et affaîssé. Quand on le pousse à marcher, on constate que les membres sont atteints de parésie.

5 h. 10. Respiration ralentie. Cœur ralenti. Sensibilité conservée; l'animal essaye de fuir quand on le pince.

5 h. 25. Respiration de plus en plus ralentie.

5 h. 45. Par la ligature et la section du sciatique droit, on provoque de la douleur. L'excitation du bout périphérique produit des contractions.

L'excitation du muscle avec le même courant ne donne rien.

De 6 h. à 6 h. 30, les phénomènes précédents semblent diminuer. A 6 h. 40 l'expérience est interrompue; le lendemain le cobaye est en vie et bien portant.

EXPÉRIENCE N° 4.

Cobaye de 410 grammes.

5 h. 20. Injection, sous la peau de l'abdomen, de 0 gr. 05 de bromhydrate d'anagyrine.

5 h. 30. L'animal semble triste et engourdi.

5 h. 35. Frissons bientôt suivis de quelques tremblements.

Miction.

5 h. 45. Les tremblements deviennent plus intenses. L'animal s'affaisse. Paralyse presque complète des quatre membres. Intégrité de la sensibilité.

5 h. 50. Légère agitation. Un peu d'anesthésie. La respiration se ralentit.

5 h. 56. Miction. La sensibilité paraît abolie (du moins pas de réaction aux pincements).

6 h. 30. Petites mictions. Respiration très ralentie et irrégulière. Battements cardiaques ralentis. L'expérience est interrompue à 6 h. 45.

Le lendemain le cobaye est trouvé mort.

EXPÉRIENCE N° 5.

Jeune chienne de 6 k. 200.

L'animal est attaché depuis dix minutes, après s'être débattu un peu; avant de commencer l'expérience, on note : respiration 32, cœur 104, température rectale 39°1.

3 h. 55. Première injection dans la veine saphène droite de 1 centimètre-cube de solution de bromhydrate d'anagyrine = 0 gr. 01 de bromhydrate d'anagyrine. Immédiatement

après l'injection il se produit une accélération notable de la respiration.

3 h. 57. Deuxième injection de 0 gr. 01 de bromhydrate d'anagyrine. (En moyenne, la durée de chaque injection est de une minute).

3 h. 59. Efforts de vomissement. Salivation.

4 h. Troisième injection de 0 gr. 01. La respiration devient irrégulière, très profonde par moments. Le nombre des battements cardiaques est tombé à 92. Un peu d'agitation. Quelques frissons.

4 h. 2. Quatrième injection de 0 gr. 01. L'animal commence à fermer sa troisième paupière.

4 h. 05. Tremblement de la tête. Cinquième injection de 0 gr. 01.

4 h. 7. Sixième injection de 0 gr. 01. Agitation. Le tremblement de la tête est plus accentué. La sensibilité et l'intelligence restent intactes.

4 h. 10. Septième injection de 0 gr. 01. La membrane clignotante est presque entièrement fermée.

4 h. 13. Huitième injection de 0 gr. 01. La tête est tombée et repose sur la table. Un nouvel accès d'agitation se produit. La salivation continue.

4 h. 15. Neuvième injection de 0 gr. 01. Le tremblement se généralise. Respirations 24 par minute.

4 h. 20. Dixième injection de 0 gr. 01. Température rectale, 38°7. Les tremblements toujours généralisés vont s'accroissant.

4 h. 25. Onzième injection de 0 gr. 01.

4 h. 30. Douzième injection de 0 gr. 01. La respiration est très ralentie et très irrégulière. Chaque mouvement respira-

toire est accompagné de contractions généralisées et de secousses diaphragmatiques.

4 h. 39. Miction. Arrêt de la respiration par moments.

4 h. 41. La respiration s'arrête, le cœur continuant à battre.

4 h. 44. Les battements cardiaques deviennent rares et irréguliers.

4 h. 45. Arrêt du cœur.

EXPÉRIENCE N° 6

Jeune chienne de 7 kilos.

Avant l'expérience, la respiration est à 40° et la température à 39°2.

4 h. 56. Première injection dans la veine saphène droite de 1 centimètre cube de solution de bromhydrate d'anagyryne = 0 gr. 01 de bromhydrate d'anagyryne. La respiration s'accélère aussitôt après l'injection.

4 h. 59. Deuxième injection de 0 gr. 01. Un peu de tremblement dans la tête. Salivation et efforts de vomissement.

5 h. 2. Troisième injection de 0 gr. 01 (chaque injection est faite en une minute, en moyenne). La membrane clignotante commence à se fermer.

5 h. 6. Quatrième injection de 0 gr. 01. Le tremblement se généralise par moments. Température 39°1

5 h. 8. Cinquième injection. La salivation devient plus abondante.

5 h. 10. Sixième injection de 0 gr. 01. Respiration accélérée ; 52 mouvements respiratoires par minute.

5 h. 13. Septième injection de 0 gr. 01. Le tremblement reste généralisé par moments.

Coutrest.

5 h. 16. Huitième injection de 0 gr. 01. Température 38°9. La sensibilité et l'intelligence sont conservées.

5 h. 18. Neuvième injection de 0 gr. 01. Agitation. Respiration dyspnéique.

5 h. 22. Dixième injection de 0 gr. 01. La respiration se ralentit, 30 à la minute. La tête est affaissée sur la table.

5 h. 25. Onzième injection de 0 gr. 01. Mouvements généraux de forme convulsive.

5 h. 29. Douzième injection. Température 38°6. Respiration de plus en plus ralentie, accompagnée de secousses diaphragmatiques.

5 h. 32. Treizième injection de 0 gr. 01. Température 38°6.

5 h. 33. Arrêt de la respiration. Les membres sont agités par des contractions musculaires.

5 h. 39. Arrêt du cœur.

EXPÉRIENCE N° 7

Lapin de 1 k. 980.

De 3 h. 21 à 3 h. 22, injection dans la veine marginale de l'oreille droite de 1 centimètre cube de solution de chlorhydrate d'anagyrine = 0 gr. 01 de chlorhydrate d'anagyrine.

De 3 h. 24 à 3 h. 26. Injection de 0 gr. 01.

De 3 h. 27 à 3 h. 30. Injection de 0 gr. 005. Au cours de cette injection on s'aperçoit qu'il s'est formé une embolie et qu'il y a de l'œdème à la base de l'oreille. La solution ne pénétrant plus, on continue l'expérience sur la veine marginale de l'oreille gauche. On injecte donc le reste de la seringue, soit 0 gr. 005 de chlorhydrate d'anagyrine. Le même phénomène se produisant de ce côté, on continue les injections dans le péritoine.

3 h. 37. Injection dans le péritoine de 5 centimètres cubes de solution = 0 gr. 05 de chlorhydrate d'anagyrine.

3 h. 45. La membrane clignotante commence à se fermer. La respiration est un peu ralentie. Quelques frissons.

3 h. 50. La marche est difficile et provoque du tremblement généralisé. La sensibilité est conservée. La membrane clignotante se ferme par moments.

3 h. 57. Injection dans le péritoine de 0 gr. 05.

4 h. 10. Ralentissement plus marqué de la respiration. La membrane clignotante se ferme et s'ouvre alternativement. L'animal laisse tomber sa tête sur le sol. Les membres sont dans la contraction.

4 h. 25. La membrane clignotante reste entièrement ouverte. La sensibilité semble intacte. L'animal reste affaissé.

5 h. Etat stationnaire.

5 h. 30. Les phénomènes précédemment observés paraissent s'atténuer. Le lendemain on retrouve le lapin vivant et bien portant.

2^o *Action de l'anagyrine sur les différentes fonctions.*

Au cours de nos expériences sur l'action générale de l'anagyrine, nous avons constaté des effets de la substance sur plusieurs grandes fonctions, effets sur le système nerveux, sur les muscles, sur la respiration, sur le cœur, peut-être aussi sur les sécrétions. Nous avons dû nous borner à étudier seulement quelques-uns de ces points. L'action sur les muscles paraît être particulièrement intéressante ; mais

l'étude qu'il en aurait fallu faire, nécessairement longue et délicate, nous eût entraîné trop loin. Cette question, déjà abordée d'ailleurs par M. Gley, est donc complètement réservée.

L'action sur le cœur devait attirer alors notre attention, ne fût-ce qu'à cause des applications thérapeutiques qui pourraient sortir de nos recherches.

C'est à cette partie du sujet que nous nous sommes volontairement borné. Nous allons exposer immédiatement le résultat de nos expériences.

I

Action de l'anagyrine sur le cœur de la grenouille.

— L'action de l'anagyrine sur le cœur de la grenouille est manifeste. Très vite, à la suite d'une injection de quelques milligrammes, la systole devient plus ample et plus brève ; elle se fait plus brusquement : tous caractères qui indiquent une augmentation de la tonicité du muscle. En même temps apparaît progressivement une tendance de la systole à se prolonger, tendance à la formation d'un plateau systolique.

Bientôt ce plateau se montre et pendant fort longtemps la contraction cardiaque se fait de cette façon : augmentation de la phase systolique, raccourcissement de la diastole ; le cœur se remplit assez mal.

Tous ces faits se voient bien sur le tracé ci-dessous (fig. 1). Cependant même avec de très fortes doses,

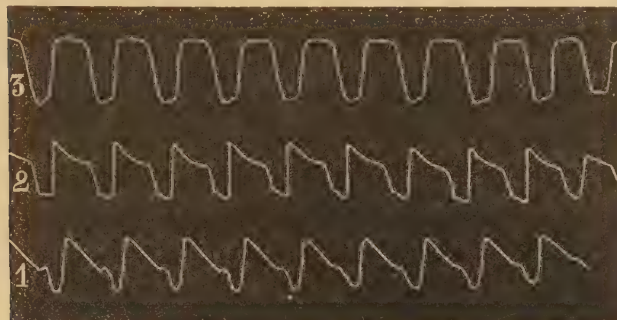


Fig. 1. — Grenouille. — Tracé cardiographique.

1. Cœur normal. — 2. Cinq minutes après une injection sous-cutanée de 0 gr. 005 de chlorhydrate d'anagrine. — 3. Dix-huit minutes après l'injection. On voit en 2 que la systole est devenue plus brusque et plus ample et qu'il se manifeste déjà une tendance au plateau systolique. En 3 le plateau systolique est très net.

2 centigrammes par exemple, donnés d'emblée, le cœur ne s'arrête pas en systole, comme avec la digitaline et la strophanthine. Il continue à battre pour ainsi dire indéfiniment, la respiration ayant été arrêtée presque tout de suite, la paralysie des membres étant absolue depuis longtemps, les nerfs complètement inexcitables : la systole est petite et brève, le cœur ne se remplit presque plus ; néanmoins, il bat de cette façon pendant plusieurs heures.

Nous n'avons, malheureusement, pas eu le temps de refaire, avec de petites doses, un dixième de milligramme, par exemple, la série des expériences que nous avons faites avec des doses que nous considé-

rons comme très fortes pour le cœur de la grenouille, plusieurs milligrammes ou un centigramme. C'est pour cette raison, sans doute, que nous n'avons pas constaté sur le cœur la phase d'accélération si importante que nous avons remarquée chez les mammifères.

II

Action de l'uraquine sur le cœur des mammifères. — Nos expériences ont été faites sur le cœur des chiens, dans des conditions variées que nous aurons soin d'indiquer toujours.

Chez des animaux simplement curarisés, on voit d'abord que, immédiatement après une injection, qu'elle soit de quelques milligrammes ou de 1 ou 2 centigrammes, le cœur se ralentit (voy. fig. 2). Dans une expérience que M. Gley a faite il y a déjà deux ans, en 1890, et qu'il a bien voulu nous communiquer, ce phénomène est aussi marqué que dans le tracé de la fig. 2 ; il est même de plus longue durée. Nous n'avons plus, au contraire, constaté ce ralentissement sur les animaux chez lesquels le bulbe avait été préalablement sectionné (voy. fig. 3 et 4). L'accélération du cœur dans ce cas se produit d'emblée.

Cette accélération est, en effet, un phénomène constant, soit qu'il survienne immédiatement, soit qu'il n'arrive que consécutivement à une période de

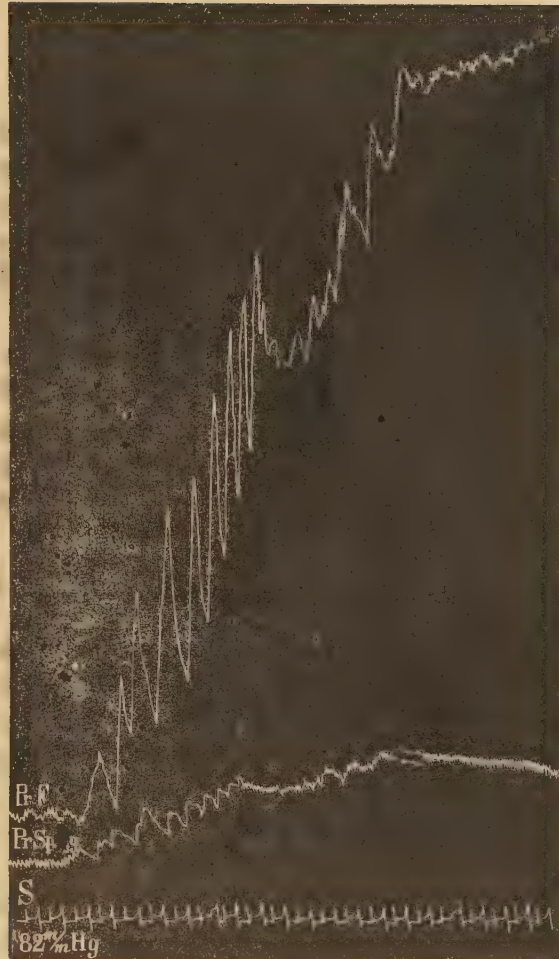


Fig. 2. — N° 6. Chienne 11 kil. Curarisée (0 gr. 03 de curare). L'animal a d'abord reçu 4 gr. 40 de chloral au cours d'opérations préliminaires consistant en la recherche et la section des ganglions premiers thoraciques de chaque côté et cervicaux inférieurs.

S, secondes et ligne de niveau pour le manomètre à mercure, niveau fixé à 82 millimètres Hg.

Pr F, pression dans le bout central de la fémorale gauche.

Pr F sphyg., pression enregistrée au moyen d'un sphygmomètre branché sur le manomètre.

Augmentation considérable de pression se produisant 8 secondes après une injection intra-veineuse de 0 gr. 005 de chlorhydrate d'anagyria. La pression s'élève à 324 millim. Hg. On voit qu'au début, le cœur s'est ralenti, mais que très vite est survenue l'accélération habituelle; il bat 231 fois par minute au lieu de 174.

ralentissement. L'accélération dont il s'agit est considérable, le nombre des battements est souvent presque doublé; quelques exemptes le montrent: c'est ainsi que nous avons vu dans des conditions diverses, sur des animaux curarisés ou à bulbe détruit, le chiffre des contractions s'élever de 114 à 153; de 153 à 201 et 216; de 135 à 210; de 174 à 231; de 147 à 195; de 108 à 225 par minute. C'est le nombre maximum des battements du cœur que nous donnons ici et ce maximum coïncide avec le moment du maximum de la pression sanguine intra-artérielle, comme nous le verrons tout à l'heure.

Mais cette modification du rythme n'est pas la seule qui se passe du côté du cœur, il y a des modifications plus profondes que nous a suffisamment révélées l'inscription des changements de volume du cœur, au moyen du procédé imaginé par François-Franck (*Comptes rendus laborat. de Marey*, III, p. 196, 1877). Ce procédé consiste, on le sait, à se servir du péricarde comme d'une membrane inextensible, pour réaliser une cavité close, dans laquelle les changements de volume du cœur sont aisément appréciables. Pour cela, on adapte à la partie inférieure du péricarde un tube de verre qui, par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc, met la cavité de la séreuse en communication avec un tambour à levier. Les mouvements alternatifs de dilatation et de resserrement du cœur, diastole et systole, déplacent une certaine quantité d'air qui, refoulé dans le tambour pendant la diastole, fait mouvoir sur le

cylindre enregistreur le levier inscripteur du tambour. Chaque diastole est donc représentée sur le tracé par une ligne ascendante, chaque systole par une courbe descendante. On conçoit que ce procédé puisse fournir des renseignements très riches sur l'état du cœur, sous les influences les plus diverses.

Or, sous l'influence de l'anagyrine on voit d'abord, tout ayant été convenablement disposé pour l'inscription des changements de volume du cœur, que le cœur se resserre ; la ligne inférieure du niveau s'abaisse ; cependant, chose remarquable, les systoles paraissent ne rien perdre de leur amplitude ; elles deviennent même plus brusques, ce qui indique bien que l'énergie de la contraction cardiaque est vraiment exagérée. En vertu même de cette énergie, comme le cœur peut se vider complètement, il se remplit de nouveau très bien. Aussi les diastoles deviennent-elles très amples et voit-on s'élever le niveau général de la courbe. Ces phénomènes se montrent bien sur la fig. 3.

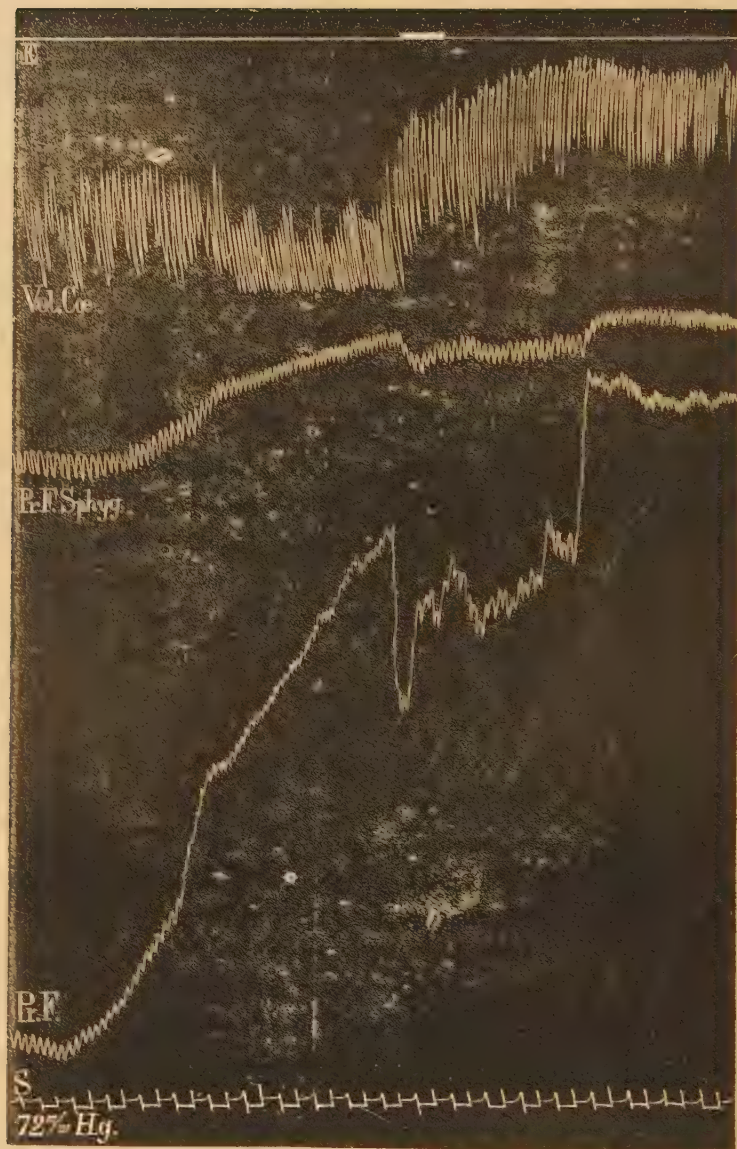


Fig. 3. — N° 4. Chien 11 kil. 500. Bulbe coupé.

S, s. condes servant en même temps de ligne de niveau pour le manomètre à mercure. Cette ligne est à 72 millimètres Hg.

Pr. F. sphgmoscope branché sur le manomètre. — Vol. Cœ., changements de volume du cœur.

Effet produit par une injection intra-veineuse de 0 gr. 02 de chlorhydrate d'anagyrine. On voit, en même temps que la pression s'élève, le cœur diminuer de volume et s'accélérer, tendre par conséquent à un état systolique de plus en plus exagéré. Mais bientôt il se remplit plus complètement, les diastoles augmentent d'amplitude, le cœur se gonfle, tout en continuant néanmoins à présenter des systoles très fortes et très amples.

Cette modification dans le travail du cœur contribue, sans doute, à maintenir la pression intra-artérielle à son niveau très élevé. En E excitation du bout périphérique du pneumogastrique droit par un courant qui précédemment arrêtait le cœur. Il ne produit plus qu'une chute de pression avec à peine un très faible ralentissement du cœur.

Comme le cœur est en même temps très accéléré, on peut se demander si ce ne sont pas ces profondes modifications dans le rythme et l'état de cet organe qui commandent aux variations si importantes de la pression sanguine dans les vaisseaux que nous allons avoir à étudier.

Quel est le mécanisme de cette action sur le cœur ? La suppression, par la section préalable du bulbe, de la courte phase du début qui consiste en un ralentissement du cœur, indique déjà une action du poison sur le système du nerf vague. De fait, à une période plus avancée de l'intoxication, ou sous l'influence des fortes doses d'emblée, l'excitabilité du pneumogastrique diminue. On en verra un exemple dans notre fig. 3. Par suite, à l'excitation du nerf vague du début, succède la paralysie, phéno-

mène conforme aux lois de la physiologie générale. Plus tard l'excitation électrique du nerf vague peut même rester sans effet.

Est-on cependant en droit d'attribuer l'accélération du cœur à la paralysie du système pneumogastrique ? On pourrait au premier abord d'autant plus le penser, que l'accélération du cœur, consécutive à la double section des pneumogastriques, s'accompagne, on le sait, d'une élévation considérable de la pression artérielle ; or, c'est un tel phénomène que nous constatons aussi chez les chiens qui reçoivent de l'anagyrine. Mais cette accélération du cœur et cette élévation de pression, nous ne les voyons pas se produire avec une moindre intensité chez les chiens auxquels on a sectionné le bulbe ou dont on a supprimé les vagues par l'atropinisation préalable.

Cette accélération excessive du cœur tiendrait-elle à l'excitation des nerfs accélérateurs ? Nous avons essayé, dans une expérience, d'arracher le ganglion cervical inférieur et le ganglion premier thoracique, de chaque côté. Les effets ordinaires de l'anagyrine ne s'en sont pas moins produits. Il est vrai que l'autopsie a montré que les filets cardiaques provenant des ganglions cervicaux n'avaient pas été complètement sectionnés. L'expérience ne peut donc être considérée comme entièrement probante.

Mais pour des raisons théoriques il semble d'abord que l'excitation des appareils accélérateurs ne puisse rendre compte de tous les phénomènes observés. En effet, on sait qu'il est exceptionnel de voir

l'accélération du cœur produite par l'excitation des nerfs accélérateurs s'accompagner d'un débit sanguin total plus grand et amener une augmentation notable de la pression artérielle. La règle, dans ce cas, est la conservation ou même la diminution de la valeur moyenne de la pression, les systoles, si elles sont plus fréquentes, étant d'un moindre débit, envoyant dans les artères des ondées sanguines d'un moindre volume.

Il est vrai que l'anagyrine pourrait, tout en agissant sur les nerfs accélérateurs du cœur, augmenter aussi le travail du muscle. De fait, l'étude des changements de volume du cœur nous a montré que les diastoles cardiaques, malgré l'accélération des battements, conservent leur amplitude ; la réplétion ventriculaire se produit donc aussi abondante et les systoles accélérées peuvent envoyer dans les artères de grosses ondées sanguines, qui font monter la pression aux degrés excessifs que nous avons observés. Le travail du cœur subit certainement, sous l'influence de l'anagyrine, une augmentation considérable. C'est ce fait qui explique, sans doute, l'épuisement assez rapide que nous avons vu survenir, surtout sous l'influence des fortes doses d'emblée.

D'autre part, il est vrai aussi que les modifications cardiaques ne suffisent peut-être pas à expliquer tous les phénomènes observés. En même temps que l'anagyrine agit sur le cœur, elle peut bien agir sur les vaisseaux, soit par l'intermédiaire des centres

vaso-moteurs, soit à la périphérie. Ceci nous amène à considérer de plus près les variations de la pression artérielle produites par cette substance.

III

Action sur les vaisseaux. — L'anagyrine, introduite dans les veines à faibles doses, élève très rapidement, en quelques secondes, et considérablement la pression artérielle. Chez des chiens à bulbe sectionné, nous avons vu cette pression, dans le bout central de la fémorale, s'élever de 90 millimètres de mercure à 240 et 272 ; de 132 millimètres à 234 ; de 92 à 310 et 270 ; et dans le bout périphérique de l'artère, de 42 à 201 et 147 ; dans le bout central de la carotide, de 60 millimètres à 176 ; et chez des chiens curarisés, dans le bout central de la carotide, de 192 à 244 ; dans le bout périphérique, de 139 à 166 ; dans le bout central de la fémorale, de 101 millimètres à 324. Cette augmentation de pression se produit simultanément avec l'accélération du cœur. Comme nous l'avons déjà dit, elle a lieu, que le bulbe soit sectionné ou non.

Ce phénomène ne dépend donc pas de l'excitation des centres vaso-moteurs bulbaires. Mais, pour analyser ces actions vaso-motrices, il faut aller plus loin, ainsi que M. Gley l'a montré (*Soc. de Biol.*,

16 février 1889, p. 115). Comme il y a des centres vaso-moteurs échelonnés le long de l'axe médullaire, il importe de détruire toute la moelle. C'est ce que nous avons fait sur un chien, au moyen du procédé décrit par M. Gley (*loc. cit.*), par un courant d'eau chaude passant par la membrane occipito-atloïdienne largement ouverte et s'écoulant par une contre-ouverture à la base de la colonne vertébrale. Dans ces conditions, sur des chiens ainsi privés de tout leur système nerveux encéphalo-rachidien, M. Gley avait vu la strophantine déterminer encore une élévation très nette de la pression artérielle. C'est aussi ce que nous avons constaté avec l'anagyrine (voy. fig. 4).



Fig. 4. — N° 5. Chien 12 kil. Bulbe coupé. Moelle détruite par un courant d'eau chaude. L'animal, après avoir reçu une injection intraveineuse de 100 cc. d'eau salée 7 ‰, est placé dans la baignoire-étuve. La température rectale de 36° 2, à 4 h. 15, cinq minutes après toutes ces opérations préliminaires, était restée à 36° 2, à 4 h. 35.

S, selon les servant en même temps de ligne de niveau pour la pression sanguine intra-artérielle. Cette ligne de niveau est à 30 millimètres *Hg*.

Pr R, pression dans le bout central de l'artère fémorale gauche.

Pr F sph 77, tracé sphgmoscopique, le sphgmoscope étant branché sur le manomètre placé dans cette artère fémorale.

Augmentation considérable de pression immédiatement après une injection intra-veineuse de 0 gr. 02 de chlorhydrate d'anagyric. En même temps, le cœur diminue d'abord de volume et s'accélère énormément : au lieu de 108 contractions par minutes, il en a 225. Les systoles sont très brusques et très fortes; néanmoins, le cœur se remplit très bien, de telle sorte qu'il continue à envoyer dans les artères des ondes volumineuses. Son travail est donc exagéré.

Sur ce tracé on voit que l'élévation de pression a été aussi considérable que chez un animal pourvu de son bulbe et de sa moelle.

Faut-il donc conclure que toutes les variations de pression dépendent de l'état du cœur? Il est difficile d'admettre que l'énorme élévation de pression qui suit l'injection, ne tienne pas, au moins en partie, à une constriction énergique des vaisseaux. De fait, si on se reporte à notre tracé de la fig. 2, on verra que, malgré le ralentissement du cœur, la pression s'est considérablement élevée d'emblée; il est vrai qu'elle n'a atteint son maximum que quand le cœur s'est mis à s'accélérer; et c'est sans doute alors cette accélération, dans les conditions particulières du muscle que nous avons signalées, qui permet à la pression de se maintenir pendant quelque temps à son niveau très élevé.

On est donc porté à admettre que l'anagyric agit

aussi sur les centres vaso-moteurs périphériques ou sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux.

IV

Mécanisme général de l'action cardio-vasculaire de l'anagyrine. — On a vu combien il était difficile de déterminer si l'action vaso-motrice de l'anagyrine est absolument indépendante des modifications cardiaques que cette substance détermine, d'autre part. Ces modifications sont en effet si importantes, qu'elles pourraient peut-être, à elles seules, expliquer les variations de la pression. Au fur et à mesure que la pression s'élève, on voit, en effet, le cœur s'accélérer, et, tant que dure cette accélération, la pression reste à un niveau très élevé; dès que le nombre des battements diminue un peu, la pression commence à baisser d'une chute progressive. Et nous n'avons pas vu une seule fois la pression s'élever, sans qu'il se fût produit simultanément un changement dans le rythme du cœur ou dans la tonicité du muscle cardiaque. Exceptons toutefois le phénomène de l'élévation, avec ralentissement très court, mais primitif du cœur, chez les animaux à bulbe intact. C'est même ce fait qui nous engage à admettre une action vaso-motrice primitive de l'anagyrine.

Ce même fait du ralentissement du cœur, dans les conditions bien déterminées dont il s'agit, est aussi, d'autre part, la preuve d'une action de la substance sur les appareils bulbaires de la circulation, spécialement sur les noyaux du pneumogastrique. Mais c'est là le seul phénomène de ce genre que nous ayons pu constater, puisque chez les animaux à bulbe coupé et même à moelle détruite, la série des modifications cardiaques et vasculaires se déroule de la même façon.

Il semble bien, en effet, que l'action de l'anagyrine sur la circulation soit presque exclusivement d'origine périphérique. Nous avons d'ailleurs cherché à le prouver directement. Dans ce but, nous avons opéré sur des chiens profondément chloralisés. On sait que le chloral à fortes doses arrive à paralyser les ganglions nerveux. (François-Franck; voy. *Thèse* de R. Troquart, Paris, 1877). Or, si sur un animal bien chloralisé on peut encore voir se produire les effets ordinaires de l'anagyrine, quoique atténués (fig. 5),

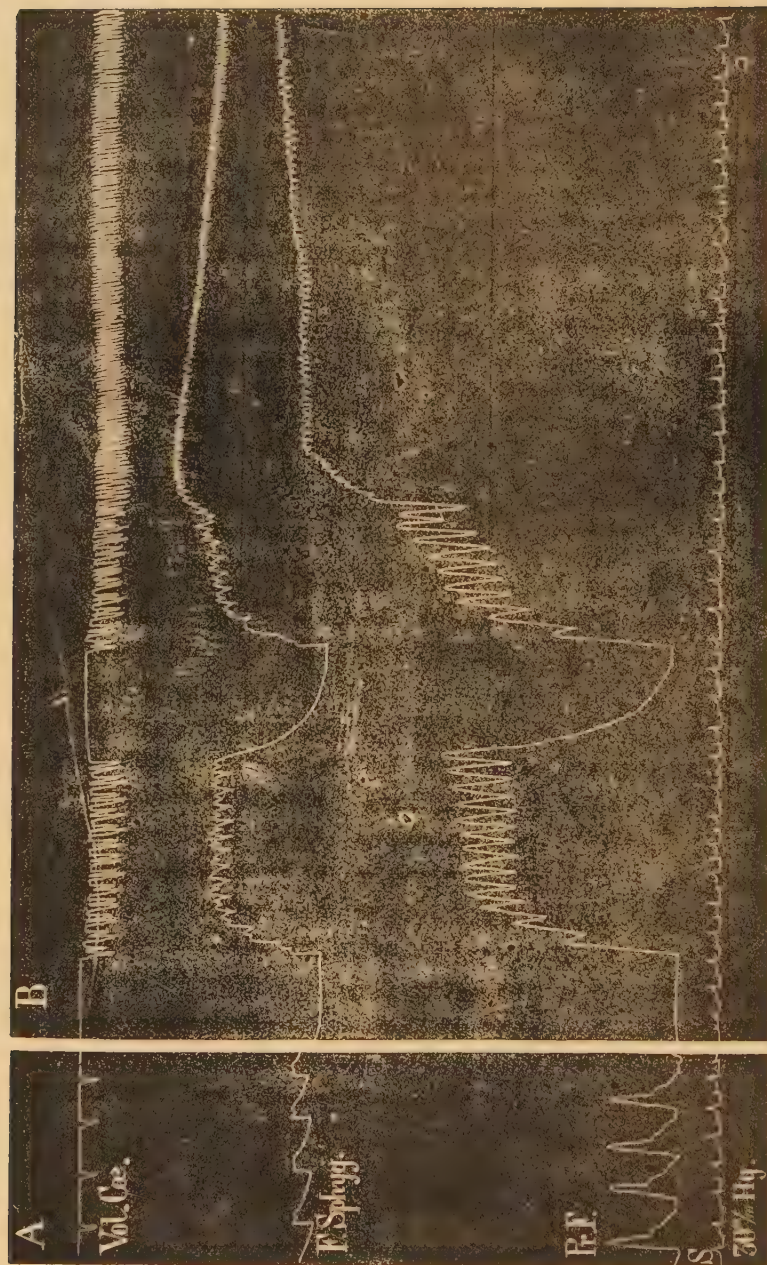


Fig. 5. — N° 8. Chien 12 kil. Bulbe coupé. Sulfate d'atropine 0 gr. 01. — Chloral 3 gr.

S, secondes et niveau du manomètre à mercure, 30 millim. *Hg*.

Pr F, pression dans le bout central de la fémorale gauche.

F sphyg. Sphygmoscope branché sur le manomètre de la fémorale.

Vol. Cœ. Changements de volume du cœur.

A. Cœur très ralenti aussitôt après l'injection de chloral. A ce moment on injecte 2/10 de milligramme de chlorhydrate d'anagyrine dans la veine saphène. La pression s'élève et le cœur s'accélère. Cet effet dure 44 secondes, puis survient un arrêt du cœur de 16 secondes. Le cœur se rétablit de nouveau et la pression se relève. Nouvel arrêt de 1 seconde. A ce moment, on injecte 8/10 de milligrammes d'anagyrine. A peine l'injection est-elle terminée, que le cœur se vide par une succession régulière de systoles normales et la pression s'élève. Cette phase dure 18 secondes. C'est ici que commence la période *B* reproduite dans cette figure.

B. Effet déterminé au bout d'un certain temps (phase de *A* à *B*) par l'injection de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'anagyrine, chez un chien chloralisé. Accélération du cœur ; élévation de pression.

quand la chloralisation est poussée plus loin, on n'obtient plus ces effets (voy. fig. 6). Sur ce tracé de la fig. 6, on verra une très légère élévation de pression ; mais en même temps le cœur s'était un peu accéléré ; il battait pendant ce temps 99 fois par minute, au lieu de 90. Cette légère accélération ne suffit-elle pas à expliquer la faible élévation de pression que nous constatons ? On peut, en tout cas, se le demander. On voit combien il est difficile, comme nous avons eu déjà l'occasion de le dire, de séparer dans ces phénomènes ce qui appartient au cœur et ce qui revient au système vasculaire.

Quoiqu'il en soit, l'action du chloral est bien nette ; elle supprime à peu près complètement celle de l'anagyrine.

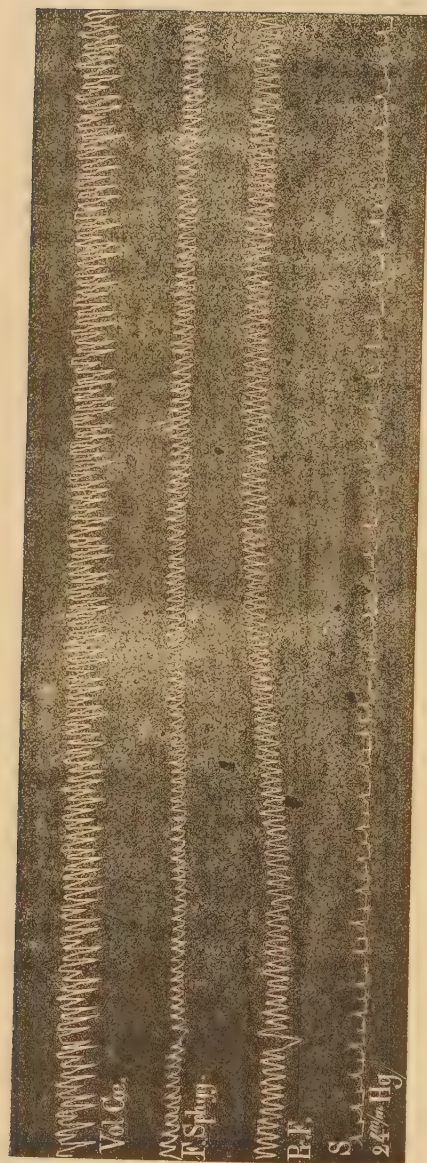


Fig. 6. — N° 8. Chien 12 kil. Bulbe coupé. Sulfate d'atropine 0 gr. 01. Voy. Fig. 5.
Mêmes lettres que dans cette figure.

La chloralisation a été continuée et l'animal a reçu 6 gr. 40 de chloral, soit plus de 0 gr. 50 par kil. A ce moment, le cœur s'arrête, mais ses contractions ont vite repris sous l'influence d'un peu de massage. Alors on voit que cinq injections successives de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'anagyrene ne produisent aucun effet. Il en est de même de deux injections de 0 gr. 01 chacune.

Une 3^e injection de 0 gr. 01 donne lieu au léger effet indiqué sur ce tracé. Il se produit une très faible augmentation de pression ; mais en même temps le cœur s'est accéléré ; il bat 99 fois par minute au lieu de 90.

Ces expériences nous amènent, par suite, à admettre que cette substance agit, sans doute, sur les appareils nerveux périphériques, sur les cellules ganglionnaires disséminées dans les parois des vaisseaux, comme sur les ganglions intra-cardiaques.

En ce qui concerne ces derniers, nous avons déjà posé la question de savoir si les effets produits sur le cœur tiennent à la paralysie du système modérateur ou à l'excitation du système accélérateur. Assurément nos expériences actuelles ne nous permettent pas de résoudre le problème. Il semble bien, et nous avons indiqué des faits à l'appui, qu'à un moment donné, le système modérateur soit atteint par le poison. Mais la forme même des modifications cardiaques, surtout la forme des courbes des changements de volume du cœur qui indique une augmentation de la tonicité, une exagération de l'état systolique à un moment donné, paraît montrer aussi que les ganglions accélérateurs sont excités.

Quoi qu'il en soit, l'augmentation de fréquence du cœur s'accompagne ici d'une augmentation de travail évidente. L'action de l'anagyrine pourra même constituer un bel exemple de ce fait assez rare.

CONCLUSIONS

1° L'anagyrine, alcaloïde extrait de l'anagyris foetida, est toxique à des doses variables suivant les espèces animales (grenouille, cobaye, lapin, chien).

2° L'anagyrine agit surtout sur la respiration qu'elle paralyse à doses toxiques, sur les muscles et sur le cœur.

3° Lorsqu'on injecte sous la peau et dans les veines d'un animal une quantité suffisante d'anagyrine, il se produit des troubles simultanés du côté du cœur et des vaisseaux.

4° Les accidents cardiaques consistent en : 1° diminution du volume du cœur; 2° très grande accélération des battements; 3° augmentation du travail du cœur.

5° En même temps il survient une élévation considérable de la pression du sang dans les artères.

6° Ces phénomènes se produisent aussi bien chez les animaux simplement curarisés que chez ceux dont le bulbe a été sectionné, ou chez ceux dont la moelle a été détruite.

7° La chloralisation profonde empêche, au contraire, ces phénomènes, sans doute par paralysie des ganglions nerveux périphériques.

8° D'après les résultats fournis par nos expériences, il nous semble que l'anagyrine pourrait trouver ses indications dans certaines affections cardiaques, dans les cas où l'énergie du cœur a besoin d'être relevée et où la pression artérielle doit être augmentée. Quelques essais thérapeutiques ont été tentés par M. Gley, dans le service de M. le professeur Germain Sée; mais ils ont dû être abandonnés faute de temps. Cette étude reste donc complètement à faire.

Vu : le Doyen,

BROUARDEL.

Vu : Le Président de la Thèse,

G. SÉE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Dioscoridis libri octo græce et latine. Parisiis, 1549.
- Theophrasti Eresii de historia plantarum libri decem. Stapel.
Amsterdam, 1644. Lettre d'Honorius Bellus à Clusius
Carolus.
- Peyrilhe.* — Tabl. méth. d'un cours d'hist. nat. méd., 1804.
- Vauter et Bielt.* — Dict. des Sc. med. Art. Anagyris.
- Chaumeton.* — Flore méd., 1842.
- Belon.* — Obs. de plusieurs singularités et choses mémorables trouvées en Asie, en Grèce, Judée, etc.
Paris, 1553.
- Dujardin-Beaumetz.* — Dict. de therap., p. 215, 1883.
- Arnoux.* — De l'anagyre et de ses propriétés toxiques. Thèse de doct., Montpellier, 1870.
- Gallois et Hardy.* — Soc. de Biologie, juin 1885. Comptes rendus Acad. des Sc. 1888. Bull. de la Soc. chimique de Paris, 1888. Mémoires de la Société philomathique. 1888.
- Nicolas Reale.* — Gazzetta chimica italiana, p. 385, 1887.
- Chauveau.* — Traité d'anatomie comparée. Syst. nerveux du chien.
- R. Troquart.* — Thèse doct. Paris, 1877.
- François-Franck.* — Rech. sur les chang. de vol. du cœur dans leurs rapports avec la réplétion et le bébit ventriculaires. Comptes rendus des travaux du laboratoire de Marey, t. III, p. 196, 1887.
- E. Gley.* — Soc. de Biol. 16 fév. 1889, p. 115. — *Ibid.*, 23 juillet 1892.

